

Wpływ przemian hormonalnych okresu menopauzy na przebieg łuszczycy. Część II. Łuszczycyca a menopauza

*Influence of hormonal menopausal changes on the clinical course of psoriasis.
Psoriasis and menopause: part 2*

Sebastian Radej¹, Aldona Pietrzak², Dariusz Matosiuk³, Bartłomiej Wawrzycki², Marta Makara-Studzińska⁴,
Agata Figurska², Agnieszka Gerkowicz², Karolina Kowalczyk², Tomasz Paszkowski⁵, Grażyna Chodorowska²

¹Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka z Pracownią Biostruktury i Pracownią Wirtualnego Człowieka
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;

kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. n. med. Ryszard Maciejewski

²Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;

kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grażyna Chodorowska

³Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;

kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. n. farm. Dariusz Matosiuk, prof. nadzw. UM

⁴Samodzielna Pracownia Zdrowia Psychicznego, Wydział Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;

kierownik Pracowni: dr hab. n. med. Marta Makara-Studzińska

⁵III Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;

kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski

Przegląd Menopauzalny 2012; 6: 482–486

Streszczenie

Hormony płciowe znane są ze swojego wielokierunkowego wpływu na fizjologię skóry. Powszechnie kojarzy się hormony płciowe z procesem starzenia skóry, jednak przybywa także dowodów na ich wpływ na odpowiedź układu immunologicznego. Obserwacje kliniczne dotyczące wpływu cyklu miesięczkowego, ciąży czy okresu okołomenopauzalnego na przebieg wielu przewlekłych chorób zapalnych skóry sugerują wpływ hormonów na równowagę układu immunologicznego. W niniejszym doniesieniu przedstawiono najnowszą wiedzę dotyczącą epidemiologii i przebiegu łuszczycy w okresie pomenopauzalnym w kontekście zmian hormonalnych.

Słowa kluczowe: hormony płciowe, menopauza, łuszczycyca.

Summary

Sex hormones are known to influence cutaneous physiology in many different ways. Although hormonal balance is probably best known for its commitment in skin ageing, there is a growing body of evidence that both estrogens and androgens may also have a significant effect on immune response. Modification of the natural course of many chronic inflammatory disorders during pregnancy, menstrual cycle or perimenopausal period suggest a hormonally induced shift in immune balance. In this paper we present and discuss current medical literature about epidemiology and course of psoriasis in the postmenopausal period with respect to hormonal changes.

Key words: sex hormones, osteoporosis, menopause, psoriasis.

Adres do korespondencji:

Aldona Pietrzak, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Radziwiłłowska 13,
20-080 Lublin, tel. +48 81 532 36 47, e-mail: aldonkapietrzak@o2.pl

Skóra a menopauza

W okresie menopauzy obserwuje się liczne zmiany skóry powodowane zaburzeniami gospodarki hormonalnej. Na pierwszy plan wysuwa się rola estrogenów, których stężenie zmniejsza się w okresie menopauzy, co powoduje nasilenie procesów starzenia spowodowanych wiekiem i działaniem czynników zewnętrznych [1]. Ostatnie badania *in vivo* i *in vitro* sugerują, że steroidowe hormony płciowe: estrogeny, progesteron i androgeny, mogą regulować różne stany patofizjologiczne skóry. Estrogeny należą do grupy 18-węglowych steroidów pochodzących z cholesterolu produkowanych głównie w jajnikach kobiet przed okresem menopauzy, a także w innych tkankach, takich jak kości, mózg, tkanka tłuszczowa i skóra [1]. Pochodne 19-węglowe zaliczane są do androgenów (androstendion, testosteron, dihydrotestosteron), natomiast pochodne 21-węglowe należą do progestagenów (pregnenolon, progesteron, 17 α -hydroksyprogesteron) [2]. Estrogenami naturalnego pochodzenia są estradiol (E_2), estron i estriol. Dzięki ich lipofilnym właściwościom mają możliwość przechodzenia przez lipidową warstwę błony komórkowej za pomocą dyfuzji. Receptory, z którymi wiążą się hormony steroidowe, są zlokalizowane głównie w cytoplazmie komórek docelowych. Znane są dwa typy ludzkich receptorów estrogenowych zlokalizowanych w jądrze komórkowym: receptor estrogenowy α (*estrogen receptor* – ER α), który jeszcze niedawno był uznawany za jedyny receptor dla estrogenów, oraz receptor estrogenowy β (ER β) [3]. Kolejna grupa receptorów to ERR (*estrogen related receptors*). Należą do niej receptory ERR α oraz ERR β , a także ostatnio zidentyfikowany receptor ERR γ , działający w tkankach klasycznie reagujących na estrogeny (tj. w gruczole piersiowym i endometrium). Rodzina ERRs różni się od klasycznych receptorów estrogenowych ERs mechanizmem aktywacji, który jest niezależny od ligandów. Ponadto Krahn-Bertil i wsp. zidentyfikowali również receptor ERR γ w komórkach podstawnych gruczołów łojowych oraz w sebocytach. Ostatnio opublikowane dane dostarczają dowodów, które sugerują kontrolę metabolizmu mięśnia sercowego przez receptor ERR γ , jak również korzystny wpływ na wyniki leczenia nowotworów piersi i jajnika. Wyniki badań Krahn-Bertil i wsp. są jednak niewystarczające, aby wskazywać na możliwą rolę ERR γ w skórze. Jednakże ekspresja ERR γ zarówno w skórze właściwej, jak i w naskórku otwiera nowe ścieżki prowadzące do zrozumienia efektu, jaki wywołują estrogeny na skórę [4].

Steroidy płciowe działają za pomocą dwóch różnych mechanizmów – oddziałując genomowo i niegenomowo. W pierwszym receptory wiążą hormony, które obniżają lub zwiększają ekspresję genową poprzez wiązanie się z elementami odpowiedzi hormonalnej genów docelowych lub przez współdziałanie z innymi czynnikami transkrypcji. W drugim mechanizmie hormony płciowe współdziałają

z miejscami wiążącymi powierzchnię komórkową, które powodują szybkie powstawanie różnych sygnałów wewnątrzkomórkowych, co prowadzi do zwiększonej lub zredukowanej ekspresji pewnych genów. Hormony płciowe mają różne działanie w zależności od ich ilości, rodzaju komórek docelowych czy stanu aktywności. Względna ekspresja lub aktywność poszczególnych receptorów hormonów jądrowych lub błonowych może wpływać na oddziaływanie hormonów na komórki docelowe.

Hormony płciowe – wpływ na układ immunologiczny

Funkcjonowanie komórek układu immunologicznego zależy od wielu czynników, a jednym z nich są hormony płciowe. Wyniki ostatnich badań wskazują, że komórki pochodzące od kobiet mają dziesięciokrotnie wyższą ekspresję genów związanych z receptorami Toll-podobnymi (*Toll-like receptor* – TLR) oraz czynnikiem regulującym interferon 1 (*interferon regulatory factor 1* – IRF-1) niż komórki męczyzn [5]. Aktywność monocytów, makrofagów i komórek dendrytycznych oraz prezentacja antygenów peptydowych przez APC (*antigen-presenting cells*) jest wyższa u płci żeńskiej [6]. W świetle ostatnich badań można stwierdzić, iż płeć żeńska wykazuje silniejszą odpowiedź humoralną i komórkową na stymulację antygenową szczepionkami i w zakażeniach niż płeć męska [5]. Regulacyjny wpływ na układ odpornościowy determinujący różnice pomiędzy płciami przypisuje się m.in. hormonom płciowym, które po związaniu ze specyficznymi receptorami oddziałują na szlaki zależne od czynnika jądrowego κB (*nuclear factor κB* – NF- κB), cJUN oraz IRF-1.

Androgeny obniżają aktywność komórek układu odpornościowego. Zmniejszają ekspresję TLR4 na makrofagach, syntezę czynników prozapalnych [czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α) i syntazy tlenu azotu] oraz obniżają aktywność komórek NK [6, 7]. Jednocześnie testosteron i dihydrotestosteron zwiększają syntezę cytokin przeciwzapalnych, takich jak interleukina 10 (IL-10) [8]. U mężczyzn z niedoborem androgenów obserwuje się większe stężenia cytokin prozapalnych (np. IL-1, IL-2, TNF- α), miano przeciwciał i wyższy odsetek limfocytów pomocniczych CD4 do limfocytów cytotoksycznych CD8 niż u zdrowych mężczyzn [9].

Estradiol wpływa na różnicowanie i funkcję APC i komórek dendrytycznych [10]. Małe stężenia E_2 indukują odpowiedź odpornościową w kierunku Th1 oraz zwiększają stężenie cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, TNF- α), natomiast duże stężenie wzbudza odpowiedź odpornościową w kierunku Th2, redukując jednocześnie wytwarzanie cytokin prozapalnych [11]. Estradiol w zwiększonym stężeniu zmniejsza wytwarzanie chemokin i obniża odsetek leukocytów w wielu tkankach [12]. Ponadto duże stężenie E_2 może stymulować wytwarzanie przeciwciał przez plazmocyty i stymuluje proliferację limfocytów Treg (*regulatory T cells*) [13].

Progesteron wywiera działanie przeciwzapalne, zmniejszając wytwarzanie przeciwciał, aktywację komórek NK i makrofagów oraz hamuje przekazywanie sygnału na szlaku zależnym od NF- κ B [14]. Zwiększone stężenie progesteronu sprzyja rozwojowi odpowiedzi odpornościowej typu Th2, co obserwuje się w przebiegu ciąży, oraz zwiększa wytwarzanie IL-4 i IL-5 [15].

Łuszczyca

Łuszczyca jest przewlekłą zapalną chorobą skóry wywołaną naciekiem skóry przez aktywowane limfocyty T typu 1, makrofagi i neutrofile. Dane niektórych badaczy [16–18] wskazują, że na przebieg łuszczycy wpływają ciąża, miesiączka i menopauza, co może sugerować regulacyjną rolę żeńskich hormonów płciowych, zwłaszcza estrogenów, w patogenezie łuszczycy. Zapalne nacieki w zmianach skórnych wywoływane są m.in. przez zwiększoną ekspresję chemokin przez keratynocyty. Uważa się, że CXCL10 (*chemokine (C-X-C motif) ligand 10*), zwana również białkiem indukowanym przez interferon γ – IFN- γ , IP 10) rekrutuje zaktywowane komórki T typu 1, a CCL5 (*chemokine (C-C motif) ligand 5*), zwana również RANTES – *regulated upon activation, normal t-cell expressed, and secreted*) przyciąga zaktywowane komórki T typu 1 oraz makrofagi; natomiast CXCL8 (dawniej zwany IL-8) pobudza chemotaksję neutrofilów. Jak wykazały badania *in vitro*, naturalny estrogen – estradiol β 17 (E_2) – hamuje indukowaną przez IFN- γ ekspresję CXCL10, jak również indukowaną przez TNF- α ekspresję CCL5 i CXCL 8 w keratynocytach [19]. Ponadto E_2 hamuje produkcję IL-12 i TNF- α , zmniejsza zdolność komórek dendrytycznych do prezentowania antygenów, jak również stymuluje syntezę przeciwzapalnej cytokiny IL-10 przez komórki dendrytyczne i limfocyty T, a co więcej – wykazuje również działanie hamujące na odpowiedź immunologiczną typu Th1 [19]. Progesteron z kolei wykazuje zdolność do zahamowania samoistnej i wywołanej przez IL-1 transkrypcji CXCL8 w fibroblastach, która zależy od receptorów progesteronu. Wykazano, że progesteron stymuluje produkcję cytokin typu 2, IL-4 i IL-5 w limfocytach T, nie wpływając na uwalnianie cytokin typu 1, co może prowadzić do przesunięcia profilów cytokin typu 2 podczas ciąży i oddziaływać korzystnie na łuszczycę. Te dane *in vitro* sugerują, że estrogen i/lub progesteron mogą być potencjalnie przydatne w leczeniu łuszczycy [19]. W swoim doniesieniu Mowad i wsp. [16] odnotowali zaostrzenie łuszczycy u 48% ankietowanych pacjentek, poprawę w 2% oraz pierwszy epizod łuszczycy u 27% w okresie okołomenopauzalnym. Pozostaje to w zgodzie z doniesieniem Swanbecka i wsp. [20], którzy na podstawie analizy 5197 rodzin, w których występowała łuszczyca, wysnuli wniosek, że późny początek choroby dotyczy częściej kobiet. Może to sugerować, iż zmiany hormonalne związane z menopauzą stanowią potencjalny czynnik przyczyniający się do rozwoju zmian łuszczycowych.

Dwa powyższe doniesienia są najczęściej przytaczanymi publikacjami w kontekście przebiegu łuszczycy w okresie menopauzalnym. Należy jednak dodać, że w dużym populacyjnym badaniu ze Stanów Zjednoczonych wykazano, że średni wiek zachorowania na łuszczycę wynosił 28 lat [21]. W badaniu autorów brytyjskich [22] odnotowano, że średni wiek wystąpienia pierwszych objawów łuszczycy wynosił 33 lata, a 75% badanych zachorowało na łuszczycę przed 46. rokiem życia.

Faktem jest, że łuszczyca wykazuje dwa szczyty zachorowalności: wczesny i zarazem dominujący – pomiędzy 16. a 22. rokiem życia, oraz późny – pomiędzy 57. a 60. rokiem życia [23]. Należy także dodać, że u chorych z wczesnym początkiem choroby stwierdzano cięższy przebieg oraz częstsze występowanie łuszczycy u krewnych pierwszego stopnia, co podkreśla także podłoże genetyczne omawianego schorzenia. Częstość występowania łuszczycy wydaje się jednakowa u obu płci. Wiele z badań wskazywało jednak na młodszy wiek zachorowania na łuszczycę u kobiet. W badaniu przeprowadzonym przez niemieckich autorów szczyt zachorowania na łuszczycę u kobiet występował w 16. roku życia, a u mężczyzn w 22. roku życia [24]. Badania te podkreślają złożoną i wieloczynnikową patogenезę łuszczycy, w której współdziałają ze sobą czynniki genetyczne, immunologiczne oraz prawdopodobnie także hormonalne, modyfikujące u części chorych przebieg choroby. U kobiet stwierdzano dominację odpowiedzi typu Th2 oraz większą w porównaniu z mężczyznami aktywację limfocytów B, przejawiającą się większym stężeniem immunoglobulin zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i po infekcji czy immunizacji. Mężczyźni natomiast wytwarzają większe ilości komórek typu Th1 CD4 i CD8 (produkujących m.in. IFN- γ). Znajduje to, jak się wydaje, odbicie w większej podatności na zachorowanie na choroby z dominującą odpowiedzią typu Th2, takich jak toczeń, twardzina czy zespół Sjögrena wśród kobiet [25–27]. Tak więc estrogeny promują odpowiedź Th2, co z kolei skutkuje zwiększeniem stężeń IL-4, IL-5, IL-10, natomiast androgeny zwiększają odpowiedź typu Th1, co prowadzi do zwiększonej produkcji IL-2 i aktywacji komórek T CD8+, oraz zmniejszając produkcję immunoglobulin. Co ciekawe, różnice te zaznaczone są w okresie reprodukcyjnym, natomiast zanikają po menopauzie [25].

Wy tłumaczenie dla pogorszenia przebiegu łuszczycy w okresie menopauzalnym oraz poprawy w okresie ciąży u części kobiet może być wielorakie. Estradiol w stężeniach występujących w okresie okołoolulacyjnym i ciążowym stymuluje produkcję IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, hamując jednocześnie syntezę TNF- α przez komórki T CD4+. Dodatkowo zwiększa ekspresję GATA-3 niezbędną do rozwoju limfocytów Th2 i ekspresję FoxP3 w komórkach T CD4+CD25+, przesuwając odpowiedź komórkową w kierunku tolerancji. Zakładając, że zwiększenie stężenia IL-4 i IL-10 przy małym stężeniu TNF- α oddziałuje przeciwzapalnie w okresie rozrodczym, hamując odpó-

wiedź komórkową, można założyć, że spadek stężenia estrogenów w okresie okołomenopauzalnym może być odpowiedzialny za pogorszenie przebiegu łuszczycy [11]. Wydaje się, że estrogeny mogą regulować odpowiedź typu Th1 i Th2 w sposób zależny od swojego stężenia. Małe stężenia estrogenów w czasie menstruacji i późnej fazy lutealnej mogą inicjować odpowiedź typu Th1, podczas gdy duże stężenia podczas fazy folikularnej promować odpowiedź typu Th2 [11].

W rozważaniach nad wpływem hormonów płciowych na przebieg przewlekłej choroby autoimmunologicznej z dominującą rolą odpowiedzi typu Th17 i Th1, jaką jest łuszczycza, ważne jest wzięcie pod uwagę dwostopniowego wpływu estrogenów na syntezę wielu cytokin i cząsteczek adhezyjnych. Generalizując, można przyjąć, że duże stężenia estrogenów wydają się mieć raczej oddziaływanie regulujące i hamujące na wiele składników odpowiedzi układu odpornościowego, natomiast małe stężenia mogą oddziaływać wręcz stymulująco [11, 28, 29]. Dobrym przykładem jest tu TNF- α , którego małe stężenia, typowe dla okresu pomenopauzalnego, wywierają działanie stymulujące na wytwarzanie tej cytokiny, natomiast duże stężenia hamują jej syntezę, co może mieć kluczowe znaczenie w pogorszeniu łuszczycy w okresie pomenopauzalnym [11, 25]. Sytuacja staje się jeszcze bardziej złożona w kontekście wpływu estrogenów na syntezę IFN- γ . Straub [11] w swoim doniesieniu twierdzi, że stężenia E_2 typowe dla okresu ciąży stymulują produkcję IFN- γ , który hamuje odpowiedź typu Th17. Wskazuje jednocześnie, że nawet w okresie menopauzalnym utrzymywane jest stymulujące działanie estrogenów (E_2) na syntezę IFN- γ . Autor ten traktuje jednak mikrośrodowisko zawierające duże stężenia IL-4, IL-10 i IFN- γ przy jednoczesnym małym stężeniu TNF jako generalnie hamujące odpowiedź z autoagresji. Ta ostatnia koncepcja wydaje się szczególnie ciekawa, biorąc pod uwagę pogorszenie łuszczycy u pewnej grupy pacjentek w okresie okołomenopauzalnym. W przeciwieństwie do Strauba [11] Pennell i wsp. [25] uważają, że choć estrogeny na ogół pobudzają syntezę IFN, to jednak bardzo duże stężenia estrogenów występujące w trakcie ciąży hamują syntezę IFN- γ , co z kolei stymuluje zależną od IL-4 odpowiedź typu drugiego, przyczyniając się do przesunięcia odpowiedzi komórkowej w stronę Th2 i tolerancji immunologicznej. Autorzy ci tym właśnie tłumaczą pogorszenie przebiegu toczenia rumieniowatego układowego, a więc choroby z dominującą odpowiedzią Th2 i poliklonalną stymulacją limfocytów B oraz poprawę takich schorzeń, jak reumatoidalne zapalenie stawów i twardzina układowa w trakcie ciąży. Dodatkowo rozpatrując łuszczycę jako schorzenie zależne od odpowiedzi Th17, warto jest także dodać, że duże stężenia E_2 wydają się zmniejszać stężenia IL-6 oraz TNF znanych ze swojego stymulującego wpływu na odpowiedź typu Th17 [11, 25, 28]. Estradiol może także zmniejszać ekspresję cząsteczek adhezyjnych i adhezję leukocytów do

komórek endotelium [16]. Jeżeli dodamy do tego indukcję syntezy komórek T regulatorowych [11, 25], niewątpliwie spodziewać się można, że choroby z dominującą odpowiedzią T-komórkową, przynajmniej teoretycznie, powinny łagodniej przebiegać w ciąży, fazie folikularnej, a zaostrzać się tuż po porodzie, w trakcie menstruacji, po niej czy właśnie w okresie menopauzy.

Piśmiennictwo

1. Wojas-Pelc A, Nastalek M, Sułowicz J. Estrogeny a skóra – spowolnienie procesu starzenia. *Prz Menopauz* 2008; 12: 314-8.
2. Zegarska B, Woźniak M. Wpływ estrogenów na zmiany zachodzące w skórze. *Prz Menopauz* 2007; 11: 233-8.
3. Skrzypczak M, Kapka-Skrzypczak L, Treeck O. Estrogen receptors activation mechanisms. *Curr Med Chem* [w druku].
4. Krahn-Bertil E, Bolzinger MA, Andre V, et al. Expression of estrogen-related receptor gamma (ERRgamma) in human skin. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 427-32.
5. Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 338-49.
6. Hou J, Zheng WF. Effect of sex hormones on NK and ADCC activity of mice. *Int J Immunopharmacol* 1988; 10: 15-22.
7. Rettew JA, Huet-Hudson YM, Marriott I. Testosterone reduces macrophage expression in the mouse of toll-like receptor 4, a trigger for inflammation and innate immunity. *Biol Reprod* 2008; 78: 432-7.
8. Liva SM, Voskuhl RR. Testosterone acts directly on CD4+ T lymphocytes to increase IL-10 production. *J Immunol* 2001; 167: 2060-7.
9. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3313-8.
10. Paharkova-Vatchkova V, Maldonado R, Kovats S. Estrogen preferentially promotes the differentiation of CD11c+ CD11b(intermediate) dendritic cells from bone marrow precursors. *J Immunol* 2004; 172: 1426-36.
11. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev* 2007; 28: 521-74.
12. Giraud SN, Caron CM, Pham-Dinh D, et al. Estradiol inhibits ongoing autoimmune neuroinflammation and NF- κ B-dependent CCL2 expression in reactive astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 8416-21.
13. Polanczyk MJ, Carson BD, Subramanian S, et al. Cutting edge: estrogen drives expansion of the CD4+CD25+ regulatory T cell compartment. *J Immunol* 2004; 173: 2227-30.
14. Baley JE, Schacter BZ. Mechanisms of diminished natural killer cell activity in pregnant women and neonates. *J Immunol* 1985; 134: 3042-8.
15. Piccinni MP, Scaletti C, Maggi E, Romagnani S. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol* 2000; 109: 30-3.
16. Mowad CM, Margolis DJ, Halpern AC, et al. Hormonal influences on women with psoriasis. *Cutis* 1998; 61: 257-60.
17. Murase J, Chan K, Garite T, et al. Hormonal effects on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol* 2005; 141: 601-6.
18. Oumeish OY, Al-Fouzan AW. Miscellaneous diseases affected by pregnancy. *Clin Dermatol* 2006; 24: 113-7.
19. Kanda N, Watanabe S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci* 2005; 38: 1-7.
20. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, Wahlström J. A population genetic study of psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 131: 32-9.
21. Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica* 1974; 148: 1-18.
22. Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol* 1996; 135: 533-7.
23. Smith AE, Kassab JY, Rowland Payne CM, Beer WE. Bimodality in age of onset of psoriasis, in both patients and their relatives. *Dermatology* 1993; 186: 181-6.
24. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 450-6.

25. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. *J Autoimmun* 2012; 38: J282-91.
26. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. S Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 411-23.
27. Ackerman LS. Sex hormones and the genesis of autoimmunity. *Arch Dermatol* 2006; 142: 371-6.
28. Cutolo M, Brizzolara R, Atzeni F, et al. The immunomodulatory effects of estrogens: clinical relevance in immune-mediated rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1193: 36-42.
29. Verthelyi D. Sex hormones as immunomodulators in health and disease. *Int Immunopharmacol* 2001; 1: 983-93.